

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik in Marburg
Direktor: Prof. Dr. H. Hamelmann

**Tierexperimentelle Untersuchungen
über den Einfluß der Erhöhung des
fibrinstabilisierenden Factors XIII
der Blutgerinnung auf die Reißfestigkeit
abdominaler Fascienwunden**

**Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde
des Fachbereichs Humanmedizin
der
Philipps-Universität Marburg/Lahn**

vorgelegt von

Robert Schäfer
aus Pilgerzell

Marburg/Lahn 1974

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik in Marburg
Direktor: Prof. Dr. H. Hamelmann

**Tierexperimentelle Untersuchungen
über den Einfluß der Erhöhung des
fibrinstabilisierenden Factors XIII
der Blutgerinnung auf die Reißfestigkeit
abdominaler Fascienwunden**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde
des Fachbereichs Humanmedizin
der
Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von

**Robert Schäfer
aus Pilgerzell**

Marburg/Lahn 1974



Angenommen von dem Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am 16.8.1974

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr. med. H. Oepen

Referent: Prof. Dr. med. W. Seidel

Correferent: Prof. Dr. med. H. Hamelmann

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
I. Einleitung	1
II. Material und Methode	7
a) Operation	8
b) Injektion der Lösung für den Doppelblindversuch	8
c) Auswertung	9
d) Abbildungen	11/12
III. Ergebnisse	13
a) Ausfälle	13
α) septische Komplikationen	13
β) Letalität	14
b) statistische Auswertung	18
c) Tabellen und graphische Darstellungen	18
IV. Diskussion	22
a) Material und Methode	22
b) Wundinfektionen	23
c) Letalität	24
d) Auswertung	25
e) Kongenitale Factor XIII-Mangelzustände und vitro Experimente	29
f) erworbene Factor XIII-Mangelzustände	32
g) Schlußfolgerungen	35
V. Zusammenfassung	37
VI. Literaturverzeichnis	38

I. Einleitung

Von zentraler Bedeutung für die Chirurgie ist die Wundheilung, und es war von je her das Bestreben der Medizin, diese günstig zu beeinflussen. Um einer Infektion der Wunde vorzubeugen, wandte man früher äußerliche Mittel an. Ein großer Fortschritt wurde durch die Einführung der Asepsis bei Operationen (Sammelweiß 1847) und antiseptischer Maßnahmen (Lister 1867) erreicht. Trotzdem kommt es in bis zu 6 % aller Operationen zu postoperativen Wundheilungsstörungen (SPELSBERG et.al.).

J. LINDNER gibt 9 Phasen für einen normalen Verlauf der Wundheilung an.

1) 1 - 4 Stunden

Diese Phase ist gekennzeichnet durch Blutung in das defekte Gewebe, Bildung des primären Hämatoms, Aufbau eines Fibringerüsts, Verschluss verletzter Gefäße sowie Permeabilitätssteigerung der Kapillaren mit Exsudation und Emigration. Durch eine Isoionie- und Isotoniestörung kommt es zu einer primären Azidose mit Faseraufquellung.

2) 4 - 12 Stunden

Die Phase der sekundären Azidose zeichnet sich aus durch Abbau von Kollagen sowie von geschädigten Bestandteilen des Entzündungsfeldes.

3) 12 - 36 Stunden

Zunahme kataboler, sekundäre Überlagerung durch anabole Prozesse, wie Proliferation von lympho-monozytären, hämatogenen, histiogenen und Endothelzellen.

4) 48 - 72 Stunden

Fortsetzung der Gefäßproliferation, Normalisierung des Gewebs-pH, Überwiegen anaboler Prozesse (beginnende Kollagenfasersynthese).

5) 3. - 4. Tag

Zunehmende Regeneration des Gewebes sowie Einsprossen von Kapillaren und, im stärkeren Maße, von Epithelzellen.

6) 4. - 6. Tag

Epithelisierung, weiterer Kollagenfasereinbau mit steigender Wundkontraktion und -festigkeit.

7) 6. - 10. Tag

Fortsetzung der vorgenannten Prozesse. Durch Zunahme intra- und intermolekularer Kreuzverbindungen wird größere Festigkeit erreicht.

8) 11. - 14. Tag

Der Zellreichtum wird geringer zugunsten des Faserreichtums.

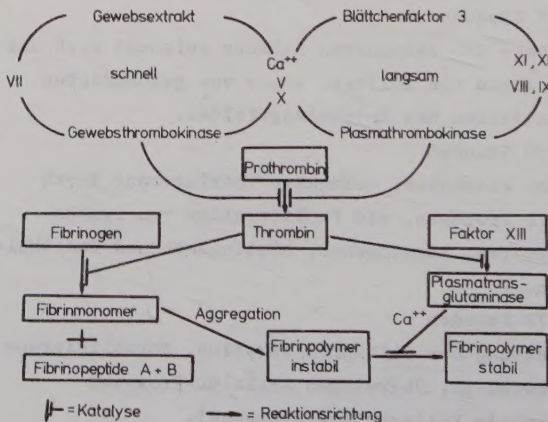
9) 14. Tag und folgende

Ausregulierung und Stabilisierung, weiterer Fasereinbau.

"Alterung" noch über Monate bzw. Jahre.

In der ersten, der exsudativen Phase der Wundheilung, ist die Blutgerinnung von entscheidender Bedeutung. Der fibrinstabilisierende Factor (Factor XIII) katalysiert dabei die Bildung des unlöslichen Fibringerüstes.

Schema der Blutgerinnung: (RHEIN-SCHNEIDER und TROBISCH et.al.)



Biochemie des Factor XIII:

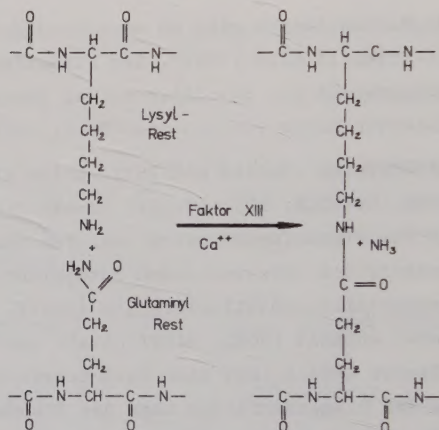
Bekannt ist das Vorkommen des Factor XIII im Plasma seit seiner Entdeckung durch LAKI und LORAND 1948. Sie konnten feststellen, daß, nach Reaktion mit Factor XIII in Gegenwart von Calciumionen, das vorher in 5 M Harnstoff lösliche Fibrin unlöslich wurde. Isoliert und charakterisiert wurde daneben auch Factor XIII aus menschlichen Plazenten (BOHN und SCHWICK) und Thrombozyten (LÜSCHER und BOHN).

Nach diesen Beobachtungen gibt es grundsätzlich zwei Factor XIII-Arten im Blut (BOHN). Der Plasmafactor hat ein Molekulargewicht von ca. 340.000, der Thrombozyten- und der Plazentefactor von 160.000 (BOHN, HAUPT et.al.).

Durch immunologische Studien mit Anti-Factor XIII-Serum von Kaninchen (SCHWICK, BOHN et.al.) konnte festgestellt werden, daß der Plasmafactor neben zwei dem Thrombozyten- oder Plazentefactor entsprechenden Untereinheiten noch einen, wahrscheinlich stabilisierenden Anteil, mit 8,5 % Kohlenhydraten enthält (BOHN, HAUPT et.al. und TROBISCH, EGBRING). Dieser Anteil läßt sich rein darstellen, und aus ihm und dem Plazentefactor kann der Plasmafactor synthetisiert werden (TROBISCH, BOHN et.al.).

Nach der partiellen Hydrolyse des Fibrinogens durch Thrombin und der Polymerisation der dadurch aktivierten Fibrinmonomere, bilden sich zwei Polymerstränge, die durch Wasserstoffbrückenbildung und hydrophobe Kräfte mit anderen Doppelsträngen die Fibrin-Fibrillen bilden. Diese können aber durch denaturierende Reagenzien (Harnstofflösung, Monochloressigsäure, Monojodessigsäure) leicht aufgehoben werden.

Eine echte kovalente Bindung entsteht erst unter Einwirkung der Plasmatransglutaminase, dem durch Thrombin aktivierten Factor XIII. Es werden unter enzymatischer Wirkung des aktivierten Factor XIII ϵ -Lysylgruppen mit γ -Glutaminylresten unter Abspaltung von Ammoniak verknüpft (TROBISCH, EGBRING / GIERHAKE, VOLKMANN et.al. / MAMMEN).



Klinische Beobachtungen im Zusammenhang mit Factor XIII-Mangel:

1960 beschrieben SHMERLING, JUNG und DUCKERT erstmals eine hämorrhagische Diathese mit auffallend schlechter Heilungstendenz der Wunden und wiesen nach, daß diese auf ein Fehlen des Factor XIII im Blut zurückzuführen war. Der Erbgang wurde als autosomal rezessiv angegeben (SHMERLING et.al. 1960, SHMERLING et.al. 1961, DUCKERT et.al.)

Im Gegensatz zu den klassischen Hämophilien A und B fallen Neugeborene mit fehlendem Factor XIII schon früh durch Blutungskomplikationen auf (Nabelschnurblutungen, Hirnblutungen, mikrotraumatische Blutungen). Charakteristisch für diese Blutungen ist ein blutungsfreies Intervall von 12 - 18 Stunden nach der Geburt oder nach Traumen (TROBISCH et.al.). Die Wundheilung ist verlangsamt, es bilden sich verzögert atrophische Narben (SEMERLING et.al.). Therapeutisch sind die Eigenschaften von Factor XIII sehr günstig. Durch relativ geringe Frischblut- oder Plasamengen oder durch gereinigtes Konzentrat *) kann die Blutungsneigung schon bei einem Factor XIII-Gehalt von 1 - 2 % der Norm behoben werden. Zahnextraktionen wurden schon bei einem Factor XIII-Gehalt von 5 % ohne Blutung vorgenommen (IKKALA). Auch die Neigung zu spontanen Aborten bei schwangeren Frauen mit fehlendem Factor XIII ließ sich durch regelmäßige Plasmagaben beheben (FISCHER et.al.). TROBISCH und EGBRING konnten bei Gabe von 4 ml Factor XIII-Konzentrat *) die Factor XIII-Aktivität von 0 auf 18 % der Norm erhöhen. Die Halbwertszeit für das Präparat wurde mit rd. 70 Std. bestimmt. Nach Substitution traten etwa 6 Wochen lang keine spontanen mikrotraumatischen Blutungen mehr auf (TROBISCH und EGBRING).

Erworbene Factor XIII-Mangelzustände kommen vor bei chronisch degenerativen Lebererkrankungen, akutem Leberversagen, unreifzelligen Leukämien, Verbrauchskoagulopathien und postoperativ nach größeren chirurgischen Eingriffen (TROBISCH et.al.).

*) Hersteller: Behring Werke AG, Marburg / L.

THIES konnte bei 16 Patienten mit postoperativen Wundheilungsstörungen einen starken Mangel an Factor XIII postoperativ feststellen. Die Fibringerinnsel, die nach der qualitativen Bestimmung von SHMERLING et.al. beurteilt wurden, lösten sich im Harnstoff bereits in weniger als 3 Std. (Normalfall: Auflösung erst nach mehreren Tagen).

GIERHAKE berichtete über eine signifikante Korrelation zwischen postoperativen Wundheilungsstörungen und erniedrigtem Factor XIII-Spiegel. Andere Autoren halten allerdings einen kausalen Zusammenhang nur im Rahmen einer komplexen Gerinnungsstörung für möglich. (CASSAU et.al.)

BIEL, BOHN, RONNEBERGER und ZWISLER fanden beim Meer-schweinchen eine Beschleunigung der Reißfestigkeit von Hautwunden durch Erhöhung der Factor XIII-Konzentration im Blut.

Es erschien uns daher von Bedeutung, die Beeinflussung der Reißfestigkeit von Fascienwunden bei erhöhtem Factor XIII-Spiegel am Kaninchen zu untersuchen, da

- a) bei Laparatomen die Fascie das tragende Gewebe ist und
- b) sich das Kaninchen in ähnlichen Versuchen an unserer Klinik (Heller, Seitz, Kunz) als brauchbares Versuchstier erwiesen hatte.

II. Material und Methode

In unseren Experimenten wurden 175 gesunde Kaninchen beiderlei Geschlechts verwendet. Das Gewicht der Tiere lag zwischen 2,5 und 3,5 kg. 71 Tiere waren gemischtrassig, 104 gleichrassig (großsilber). Die Tiere wurden 1 Stunde vor der Operation am Abdomen gründlich geschoren und dann in der Katzensarkosezelle nach Hinz betäubt. Wir benutzten dazu einen einfachen Zerstäuber, mit dessen Hilfe 8 ml Halothan (Hoechst) in toto in die geschlossene Zelle vom Rauminhalt $31,5 \text{ dm}^3$ gesprayed wurden. Diese Menge reichte meist für die Operation von ca. 40 Min. Dauer aus. Bei Bedarf wurde jeweils 1 ml nachgesprayed. Das Tier wurde dann aus der Zelle herausgezogen, und zwar soweit, daß nur noch der Kopf durch die dafür vorgesehene kleinere Öffnung in die Sarkosezelle reichte. Die vier Pfoten wurden bei dem auf dem Rücken liegenden Tier am Operationstisch befestigt.

Anschließend wurden 20 ml einer Lösung intravenös appliziert, die als

Lösung a) Humanalbumin

Lösung b) Humanalbumin + Factor XIII

enthielt. Der Factor XIII wurde in einer Dosierung angewendet, die nach Angabe der Firma eine 5-fache Erhöhung des Factor XIII-Spiegels im Blut erwarten ließ. Hierzu wurden 5 Ampullen lyophilisierter Substanz mit jeweils 4 ml Aqua bidest versetzt. Eine Ampulle enthielt die Factor XIII-Substanz, die 250 ml gepooltem menschlichem Serum entsprach.

Am 2. und 4. Tag post operationem wurde die gleiche Menge erneut intravenös gegeben. Für jedes Tier standen 15 Ampullen gleichen Inhalts und gleicher Nummerierung zur Verfügung, die nach einem uns unbekannten Code entweder mit Lösung a) oder mit Lösung b) bei den Behring Werken AG, Marburg / L., abgefüllt wurden.

Nach zweimaligem Waschen mit Merfen^R zur Desinfektion wurde das Operationsfeld mit sterilen Tüchern abgedeckt. Bei allen Kaninchen wurde mit hitzesterilisierten Instrumenten gearbeitet. Zum Wundverschluß wurde Mersilene O schwarz (Ethicon), ein Synthetikfaden aus Polyesterfiber verwendet.

Zwei Horizontalschnitte, deren oberer am Processus xiphoideus, der untere 20 cm distal lag und ein von der Linia alba ca. 3 cm entfernter Paramedianschnitt auf der linken Seite, wurden durch Haut und Subcutangewebe gelegt. Der von diesen Schnitten begrenzte Hautlappen wurde bis ca. 3 cm über die Linia alba hinaus nach rechts von der Fascie getrennt.

Auf die so freigelegte Fascie wurden mit Hilfe einer mit Indigocarmin^R (Merck) gefüllten Spritze die Nahtstellen eingezeichnet. Die Fascie und das Peritoneum wurden in der Linia alba, beginnend 1 cm unterhalb des Processus xiphoideus, in zwei 7 cm langen Schnitten, die mit einem intakten Gewebestück von 3 cm Länge verbunden waren, durchtrennt (Abb. 1).

Die beiden Schnitte wurden mit jeweils 11 Nähten, die 0,7 cm voneinander und deren Einstichstellen 0,5 cm von der Schnittfläche entfernt lagen, versorgt; geknotet wurde mit 3 einfachen Knoten, die jeweils gegenläufig waren. Dabei wurden die Wundränder mit mäßigem Zug adaptiert. Um Fehler durch unterschiedlich festes Knoten zu vermeiden, wurde dies bei allen Tieren von derselben Person ausgeführt. Nach Abbinden verletzter Gefäße wurde die Haut mit einer fortlaufenden Naht verschlossen.

Vor der Injektion der Albumin- bzw. Albumin-Factor XIII-Lösung wurde bei den ersten 71 operierten Tieren 5 ml Blut intracardinal entnommen. Das daraus gewonnene Plasma

wurde zur späteren Bestimmung des Factor XIII-Spiegels eingefroren. Vor der Injektion am 4. Tag und der Tötung am 4., 6. oder 8. Tag wurde nochmals die gleiche Menge Serum zur Kontrolle des künstlich erhöhten Factor XIII-Spiegels gewonnen.

Die Tiere wurden am 4., 6. oder 8. Tag mit 3 - 4 ml Nembutal^R bei intracardialer Injektion getötet.

Auswertung:

Es wurde der gesamte Wundbereich bis beiderseits 2 cm in die intakte Muskulatur hinein ausgeschnitten. Die beiden Wundabschnitte wurden in horizontaler Richtung jeweils halbiert (Schnitt jeweils durch den 6. Knoten). Das Mittelstück wurde zur Kontrolle ebenfalls herausgetrennt (Abb. 1).

Nach Durchtrennung und Entfernung aller Fäden im Bereich der Fascienwunde wurden die Gewebsstücke sofort zur Reißfestigkeitsmessung in den Tensiometer eingespannt.

Tensiometer (Abb. 2):

Diese Apparatur bestand aus einem Paar Skispannern, die an der Innenseite mit einer Riffelung aus Metall versehen wurden. Der eine Spanner wurde mit Hilfe eines Drahtseiles an der Decke aufgehängt. An dem anderen wurde eine Plastiktüte befestigt, in die aus einem ebenfalls fest montierten Schlauch Wasser mit der konstanten Geschwindigkeit von 1 l/min floß. Eine Fangleine verhinderte das Aufschlagen des Wasserbehälters auf dem Boden.

Von der oberen Wunde wurde der kraniale Teil nach dem Reißen zur histologischen Untersuchung formalinfixiert.

Der Factor XIII-Gehalt der Plasmaproben wurde im Labor

der Behring Werke AG, Marburg / L., mit einem Factor XIII-Lysis-Test quantitativ bestimmt. Bei diesem Test wird gereinigtes Fibrinogen, nach Zusatz von zu untersuchendem Plasma, auf seine Löslichkeit im Vergleich zu Humanmischplasma untersucht.

Histologie:

Vom cranialen Anteil der Wunde wurde nach der Auswertung im Tensiometer ein Gewebstück zur histologischen Untersuchung entnommen und formalinfixiert.

Die einzelnen Präparate wurden gefärbt

- a) Hämatoxylin-Eosin
- b) Weigert
- c) Resorcin-Fuchsin
- d) von Gieson

und im Doppelblindversuch ausgewertet.

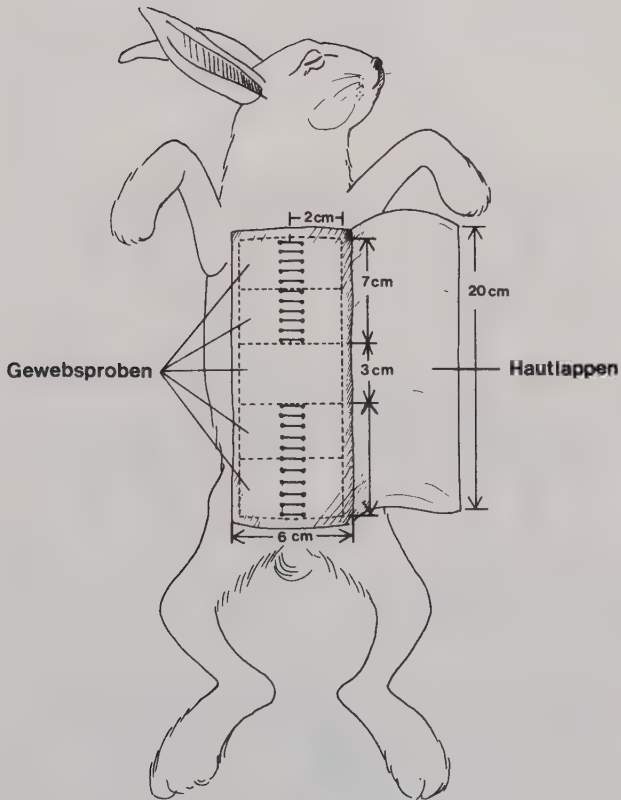


Abb. 1

Eröffnete Bauchhaut mit medianer Bauchdeckennaht

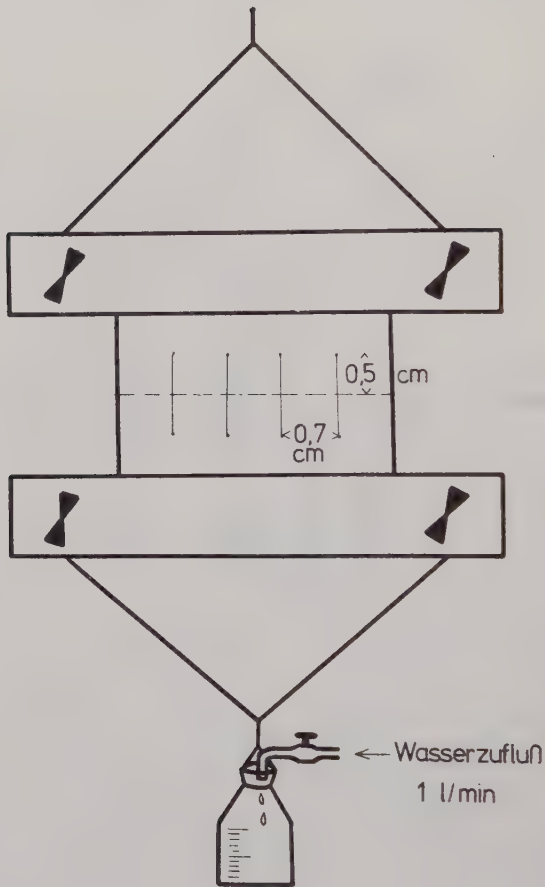


Abb. 2

Tensiometer mit Gewebstreifen

III. Ergebnisse

Septische Komplikationen:

Von den 175 operierten Tieren fielen 27 durch septische Komplikationen aus. Nach den Beobachtungen bei der Sektion konnte man drei Gruppen von Vereiterungen unterscheiden.

Gruppe a (10 Tiere)

Bei den Tieren war äußerlich im gesamten Bereich des Hautlappens eine Auftreibung zu erkennen. Es hatte sich zwischen Haut und Fascie ein Abszeß gebildet, der eine starke Fluktuation zeigte. Bei der Punktion konnten bis zu 70 ml einer serös eitrigen Flüssigkeit entnommen werden.

Nach Entfernen des Hautlappens zeigte sich ein eitriger Belag im gesamten Bereich beider Wunden. Die Reißfestigkeit der Fasciennaht war nach Entfernung der Fäden nicht meßbar.

Gruppe b (14 Tiere)

Diese Tiere zeigten äußerlich keine Zeichen einer Wundinfektion. Nach Entfernen des Hautlappens zeigte sich auf einem mehr oder weniger langen Abschnitt der Fascienwunde ein käsiger eitriger Belag, der von der gleichen Erscheinung einer benachbarten Nahtstrecke der Haut auszugehen schien. An dieser Stelle der Hautwunde war eine Strecke Fell von innen zu sehen. Durch allzu weiten Abstand vom Wundrand war beim Nähen die Haut nach innen eingerollt worden.

Die Reißfestigkeit der Fascienwunde bei diesen Tieren lag meist im Normbereich und nur die infizierten Abschnitte zeigten eine geringere bis fast normale Belastbarkeit, die immer meßbar war.

Gruppe c (3 Tiere)

Diese Tiere hatten scheinbar durch Kratzen mit den Pfoten und Schaben auf den Metallrosten der Käfige, den Faden der fortlaufenden Hautwunde durchtrennen können. Dadurch war die Hautwunde teilweise eröffnet, und die Fascienwunde hatte sich infiziert. Da dies erst 2 - 3 Tage nach der Operation geschah, war die Reißfestigkeit der Wunde kaum verändert.

Keines dieser Tiere wurde in der statistischen Auswertung berücksichtigt.

Vorversuche:

Die Fascienwunde von 6 Tieren wurde nach 6 Tagen bei belassenen Fäden gerissen. Es zeigte sich nur eine Festigkeit durch das Nahtmaterial von durchschnittlich 2,5 kg/cm. Da dieser hohe Wert durch den Halt der Fäden verursacht wurde, wurden diese in den folgenden Versuchen durchtrennt und entfernt.

Fascienwunden von 7 Tieren, die am 4. Tag bei durchtrennten Fäden gerissen wurden, zeigten vor allem in den distalen Abschnitten eine nicht meßbare Festigkeit, so daß sie statistisch nicht verwertet werden konnten. Unterschiede zwischen Tieren mit erhöhtem Factor XIII-Spiegel und Kontrolltieren zeigten sich hierbei nicht.

Letalität (Abb. 5):

Es starben postoperativ 45 Tiere, davon

12 direkt nach der Operation oder wenige Stunden später, und zwar 6 Tiere die mit Factor XIII behandelt waren und 6 Kontrollen;

2 Tiere starben postoperativ, weil sie trächtig waren;

31 am 3. - 5. Tag nach der Operation, und zwar

1972

von den reinrassigen Tieren 6 der mit Factor XIII behandelten und 1 Kontrolltier, bei den nicht reinrassigen waren es jeweils 6 und 4 Tiere;

1973

wurden nur reinrassige Tiere operiert, davon starben 14 (13 Factor XIII-, 1 Kontrolltier).

Die Gründe für diese hohe Letalität bei den Tieren mit erhöhtem Factor XIII-Spiegel konnten nicht geklärt werden.

Bei 9 untersuchten Lungen von Tieren dieser Gruppe ließen sich Embolien ausschließen.

In 3 Fällen, bei denen die Tiere vollständig seziert wurden, wurde eine bakterielle Septikämie als Todesursache angenommen. Eine Ursache bzw. ein Streuherd wurde jedoch nicht entdeckt.

Die verbliebenen 90 Tiere wurden zur statistischen Auswertung in verschiedene Gruppen unterteilt.

Ergebnisse (Tab. 1 und 2, Abb. 3):

Gruppe I)

Diese Tiere wurden 6 Tage nach der Operation getötet und die Reißfestigkeit der Wunde bestimmt.

a) Die 5 Factor XIII- und 11 Placebo-Tiere waren reinrassig (großsilber) und zeigten Gewichtsschwankungen zwischen 2,7 und 3,3 kg. Die Mittelwerte für die jeweils 3,5 cm langen Wundaufschnitte lagen bei 0,678 kg für die mit Factor XIII behandelten und bei 0,748 kg für die Kontrolltiere.

b) Bei Verwendung der gleichen Tiere wie in Gruppe a), bei denen das Gewicht jedoch zwischen 2,9 und 3,5 kg lag, waren die Mittelwerte mit 0,823 kg für die Factor XIII- und 0,788 kg bei den Placebo-Tieren

etwas höher. Diese Tiere wurden im Frühjahr 1973 operiert und daher als eigene Gruppe betrachtet.

- c) Die 8 Factor XIII- und 5 Placebo-Tiere dieser Gruppe waren unterschiedlicher Rasse und zeigten Gewichtsschwankungen zwischen 2, 5 und 3,5 kg. Die Mittelwerte lagen bei 0,84 kg und 1,08 kg.

Bei all diesen Gruppen erwies sich der Unterschied in der Streuung der Mittelwerte von Factor XIII-Tieren und Kontrollen, mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %, als nicht significant.

Gruppe II)

Diese Tiere wurden 8 Tage nach der Operation getötet.

- a) Die 6 Factor XIII- und 6 Placebo-Tiere entsprachen denen der Gruppe Ia). Die Mittelwerte lagen bei 1,18 kg und 1,45 kg.
- b) Es kamen die gleichen Tiere wie in Gruppe Ic) zur Verwendung. Die Mittelwerte lagen bei 2,12 kg für die 11 Factor XIII-Tiere und bei 2,623 kg für die 8 nur mit Humanalbumin behandelten.

Auch bei diesen beiden Gruppen zeigte sich bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % kein signifikanter Unterschied in der Streuung der Mittelwerte zwischen Factor XIII- und Kontrolltieren.

Dies wurde auch für die Auswertung aller Tiere, sowohl aus Gruppe I) als auch aus Gruppe II) ausgeschlossen.

Somit muß in unserer Versuchsreihe eine sichere Beschleunigung der Zunahme der Reißfestigkeit von Fascienwunden durch Erhöhung des Factor XIII-Spiegels ausgeschlossen werden. Es zeigte sich eine Steigerung der Reißfestigkeit der Wunde um mehr als 100 % vom 6. auf den 8. Tag

(Tab. 2, Abb. 3 und 4). Nach 8 Tagen wurde der Ausgangswert des intakten Gewebes zu 5 - 10 % erreicht.

Der in Tabelle 2 angegebene F-Test wurde durchgeführt, um die Normalverteilung der Werte zu überprüfen (Wert muß unter der in Klammern angegebenen statistischen Kontrollzahl liegen).

Bei einem signifikanten Unterschied in der Streuung der Mittelwerte muß der Wert aus dem T-Test nach Student den statistischen Kontrollwert (in Klammern) überschreiten. Dies war hierbei in keiner Gruppe der Fall.

Bei der Auswertung einiger Plasmaproben zeigte sich keine Erhöhung des Factor XIII-Spiegels zwischen den Factor XIII- und den Placebotieren. Der Spiegel war innerhalb der 2 Tage zwischen Injektion und Blutabnahme schon wieder abgesunken.

Generell zeigte sich eine Aktivität die praeoperativ zwischen 7 und 50 % der menschlichen Norm lag und postoperativ kaum Veränderungen zeigte.

Bei der histologischen Untersuchung von Stichproben aus den formalinfixierten Präparaten im Doppelblindversuch konnten keinerlei Unterschiede zwischen Factor XIII- und Kontrolltieren bei gleicher Versuchsdauer festgestellt werden.

Gruppe	Zahl F XIII	Zahl Placebo	Varianz	
			F XIII	Placebo
Ia)	20	44	0,286	0,287
Ib)	52	68	0,365	0,388
Ic)	31	20	0,605	1,105
I) ges.	103	132	0,145	0,267
IIa)	24	24	0,457	0,637
IIb)	44	32	1,067	1,385
II) ges.	68	56	0,974	1,603

Tabelle 1):

Zahl der Meßwerte (pro Tier 4)
und Varianz

Gruppe	Mittelwerte		F-Test	T-Test
	F XIII	Placebo		
Ia)	0,748	0,678	0,995 (2,30)	0,895 (2,00)
Ib)	0,823	0,788	0,881 (2,30)	0,4997 (1,98)
Ic)	0,84	1,08	0,3 (2,50)	1,004 (2,00)
I) ges.	0,813	0,796		0,301 (1,971)
IIa)	1,18	1,45	0,5135 (2,50)	1,719 (2,00)
IIb)	2,12	2,613	0,593 (2,30)	1,755 (1,98)
II) ges.	1,787	2,116		1,585 (1,979)

Tabelle 2):

Mittelwerte der Reißfestigkeiten der jeweils
3,5 cm langen Wundabschnitte in kp sowie F- und T-Test

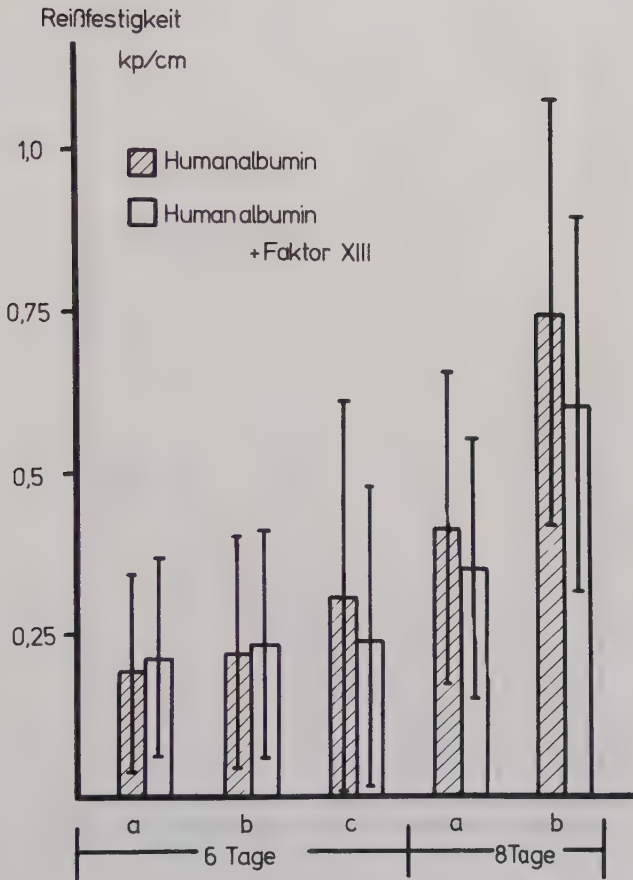


Abb. 3

Darstellung der Ergebnisse der Reißfestigkeitsmessungen
(Mittelwert und Standardabweichung)

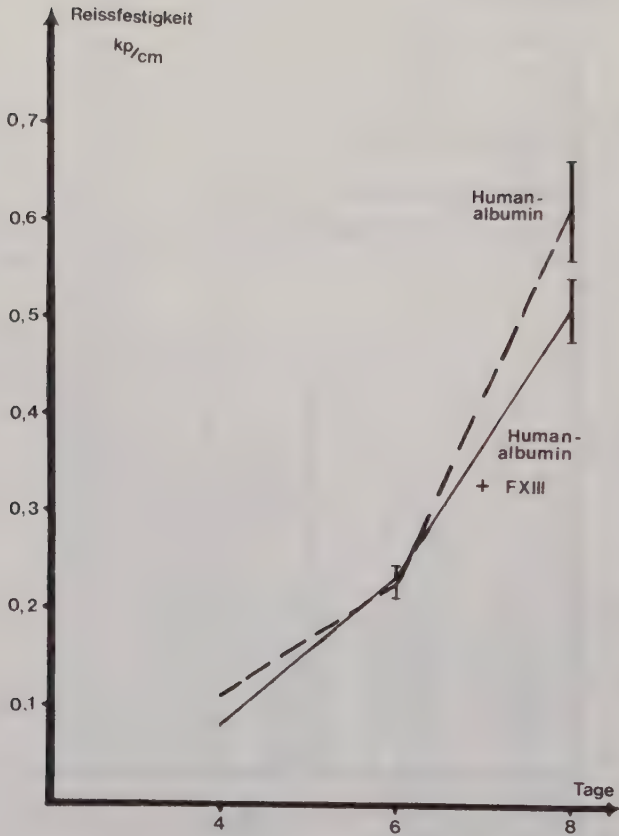


Abb. 4

Darstellung des Festigkeitszuwachses bei den beiden Versuchsguppen
(Mittelwert und standard error of the mean)

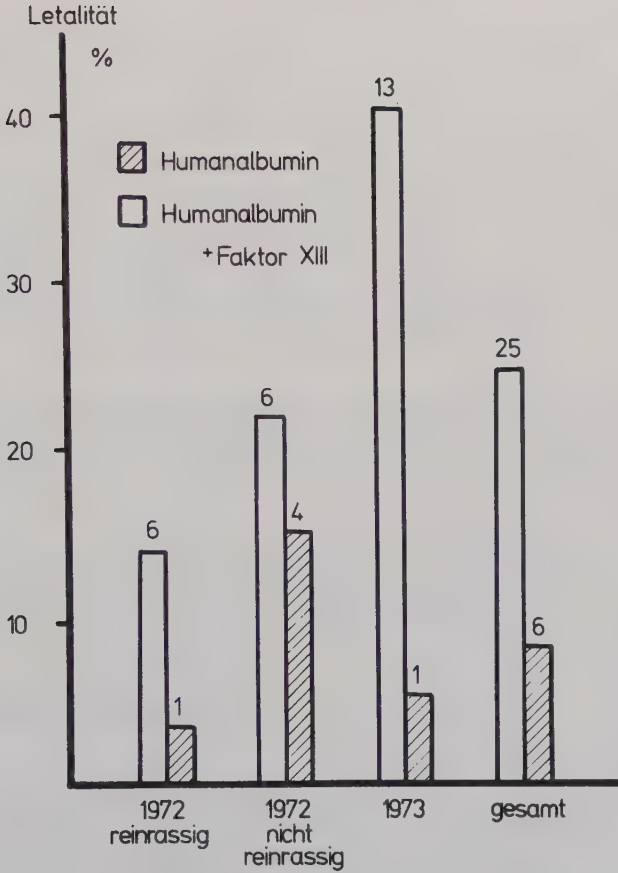


Abb. 5

Darstellung der Letalität vom 3. - 5. Tag in % der Zahl der jeweils operierten Tiere einer Gruppe

IV. Diskussion

Material und Methode:

Bei unseren Versuchen wurden Kaninchen verwendet, die im Gewicht zwischen 2,5 und 3,5 kg lagen. Leichtere Tiere zeigten in früheren Versuchen (HELLER) eine hohe Letalität. Außerdem war die Dicke der Fascie bei Tieren niedrigeren Gewichtes sehr viel geringer. LEVENSON et.al. stellten aber fest, daß das Reißgewicht sich proportional zur Dicke der Narbe oder der Haut und zum Körpergewicht der Tiere verändert. Tiere mit noch geringeren Gewichtsschwankungen konnten in ausreichend großen Mengen nicht geliefert werden.

Bei den Tieren verschiedener Rasse zeigten sich breite Schwankungen, sowohl in der Dicke der Fascie, als auch in der Reißfestigkeit. Wir gingen daher nach 71 Tieren auf gleichrassige Tiere über.

Die Katzensnarkosezelle nach Hinz, die in der Veterinärmedizin gebräuchlich ist, erwies sich als ein einfach zu handhabendes Inhalationsnarkosegerät. Ein weiterer Vorteil lag in der Möglichkeit zu bequemer Nachdosierung während der Operation. Außerdem wurde die Letalität, die bei i.v. Injektion eines Narkosemittels relativ hoch war, entscheidend gesenkt (HELLER).

Die Größe des Hautlappens wurde so gewählt, daß die Haut- und die Fascienwunde nach dem Verschluß keinen Kontakt hatten. Verwachsungen, die bei der Auswertung die Präparation stören oder sogar die Heilung der Fascienwunde beeinflussen konnten, wurden so vermieden.

Die erhebliche Wundlänge von 2 x 7 cm wurde gewählt, um möglichst viele Werte zu erhalten. Dabei erwies sich das 3 cm lange intakte Zwischenstück als operationstech-

nisch günstig, da es ein zu breites Klaffen der Wundränder bei der Operation verhindert. Der Längsschnitt wurde gewählt, da er in der Chirurgie der geläufigere ist und die anatomischen Verhältnisse bei den verschiedenen Tieren damit leichter zu standardisieren waren.

Der Wundverschluß erfolgte mit einem nicht resorbierbaren Synthetikfaden (Mersilene 0 schwarz), um die lokale Entzündung möglichst gering zu halten. Die Griffigkeit des Fadens machte es außerdem leicht, eine gute Adaption der Wundränder zu erreichen und erleichterte auch das Knoten. Nach einer Heilungsdauer von 4,6 oder 8 Tagen konnte das Nahtmaterial leicht durchtrennt und entfernt werden, da es mit der Wunde kaum verwachsen war.

Die Wundränder wurden mit mäßigem Zug adaptiert, wobei wir die Schnittflächen aufeinander legten. Geknotet wurde bei allen Versuchen von derselben Person, um unterschiedlich festen Zug zu vermeiden.

Auf einen Wundverband wurde verzichtet, da die Tiere ihn nach wenigen Stunden durch Kratzen entfernten. Als Infektionsprophylaxe wurde die Hautwunde äußerlich mit Nebacetin Spray ^R behandelt.

Wundheilungsstörungen:

Gruppe a) (10 Tiere)

Totale Vereiterung mit Abszeßbildung

Die Infektion, die dieser Erscheinung zugrunde lag, war wohl eindeutig auf mangelnde Asepsis bei der Operation zurückzuführen. Die Infektion war generalisiert und muß schon frühzeitig eingetreten sein, da sich schon nach 4 - 6 Tagen ein solch reifer Abszeß entwickelte.

Gruppe b) (14 Tiere)

Lokalisierte Vereiterung bei schlecht vernähter Hautwunde

Diese Infektion schien später eingetreten zu sein, und zwar über diese schlecht vernähte Stelle der Haut. Bei den letzten

51 Tieren wurde eine solche Störung nicht mehr beobachtet, da beim Nähen der Hautwunde grundsätzlich nur 3 - 5 mm vom Wundrand eingestochen wurde.

Gruppe c) (3 Tiere)

Vereiterung nach Eröffnen der Hautwunde

Diese Infektion trat sehr spät ein und war offensichtlich eine Folge der Ruptur der Hautwunde.

In keinem Fall trat bei diesen septischen Wundheilungsstörungen eine Ruptur der Fascienwunde auf. Auch die Hautwunde wurde nur bei Gruppe c) eröffnet und dies sicherlich durch äußere Einflüsse. Daß trotz der sehr langen Fascienwunde, die ja vom processus xiphoideus bis fast zur Symphyse reichte, nie eine Ruptur auftrat, ist wohl auf die Naht zurückzuführen, die sehr sorgfältig gelegt und geknotet wurde.

Nur in einem Fall trat eine lokalisierte Ruptur direkt nach der Operation ein. Nach einem sehr heftigen Excitationsstadium konnte man äußerlich eine Vorwölbung im Bereich der oberen Fascienwunde sehen. Nach nochmaligem Öffnen der Hautwunde zeigte sich, daß sich der obere sechste Knoten gelöst hatte und eine Darmschlinge durch den Spalt austrat. Die Naht wurde erneuert und die Hautwunde wieder verschlossen. Der Grund für diesen Vorfall war in einem zu kurzen Abschneiden des Fadens zu sehen.

Letalität:

Postoperativ starben 45 Tiere. Davon

Gruppe I (12 Tiere) direkt nach der Operation
oder wenige Stunden später,

Gruppe II (31 Tiere) in der Nacht zum 3. oder
5. Tag,

d.h. jeweils nach der zweiten oder dritten Injektion.

Zu Gruppe I

Diese Tiere schienen an den Folgen des Operationsstresses gestorben zu sein. Von ihnen waren 6 Kaninchen, die mit

F XIII-haltiger Substanz gespritzt wurden und 6 Kontrolltiere.

Zu Gruppe II

In diese Gruppe gehören (25) 24,8 % der mit Factor XIII gespritzten Tiere und nur (6) 8,1 % der Kontrolltiere. Dies sind significant mehr Tiere mit hohem Factor XIII-Spiegel.

Die Gründe für diese hohe Letalität bei den Tieren mit erhöhtem Factor XIII-Spiegel konnten auch durch Sektion einiger Tiere nicht geklärt werden.

Die Möglichkeit eines anaphylaktischen Schocks durch das Fremdeiweiß ist auszuschließen, da die Sensibilisierungszeit bei Kaninchen ca. 14 Tage beträgt. Auffallend ist jedenfalls der zeitliche Zusammenhang mit der 2. oder 3. Injektion.

Auswertung:

Der bei unseren Versuchen verwendete Tensiometer hatte ein Gegengewicht, das aus einer Plastiktüte bestand, die an einer Klammer befestigt war. In die Plastiktüte floß Wasser mit der konstanten Geschwindigkeit von 1 l/min. Der konstante Wasserzufluß war von Bedeutung, da für den Reißpunkt nicht nur das angehängte Gewicht, sondern auch die Dauer der Belastung wichtig ist.

In Vorversuchen wurde festgestellt, daß das Reißen des Gewebes bei belassenen Fäden am 4. und 6. Tag praktisch nur eine Aussage über die Haltbarkeit der Naht machte. Daher wurden in weiteren Versuchen die Fäden mit einer spitzen Schere durchschnitten und entfernt.

Bei Reißfestigkeitsversuchen ohne Fäden am 4. Tag nach der Operation konnten wir keine genauen Messungen durchführen. Bei Anhängen des Gegengewichtes an das auszuwertende Gewebsstück wurde die Wunde - vor allem in den distalen Teil-

len - sofort getrennt. Durch Erniedrigung des Eigengewichtes der Versuchsanordnung auf 180 g konnte dies nicht in allen Fällen verhindert werden. Dies deckt sich auch mit den Beobachtungen von HELLER, der bis zum 6. Tag keine meßbare Reißfestigkeit der Wunde fand. Daher wurden zur Auswertung nur die Tiere, die postoperativ 6 oder 8 Tage lebten, herangezogen.

Bei der Auswertung der Ergebnisse unserer Reißfestigkeitsmessungen wurden die Tiere in 5 Kontingente unterteilt. Dies war notwendig, um Unterschiede, die jahreszeitlich bedingt waren, auszuschalten. Auch kamen die Tiere in jeweils unterschiedlichem Ernährungszustand zur Auswertung.

Die Tiere unterschiedlicher Rassen kamen von verschiedenen Züchtern. Außerdem zeigten sich starke Schwankungen im Gewicht. Daher traten bei diesen Tieren die größten Streubreiten in der Reißfestigkeit auf (Tab. 1). Aus diesem Grunde wurden in den anderen Versuchen nur noch Tiere einer Rasse verwendet.

Die reinrassigen Tiere zeigten eine weit geringere Streuung in der Reißfestigkeit und auch im Körpergewicht (Tab. 1). Sie kamen zum größten Teil vom gleichen Züchter und wurden nur hinsichtlich der Jahreszeit und der postoperativen Lebensdauer unterschieden. Die Tiere, die im Frühjahr 1973 operiert wurden, waren etwas schwerer. Sie zeigten auch im Mittelwert ein etwas höheres Reißgewicht der Wunden.

Bei allen 5 Kontingenten konnte kein signifikanter Zuwachs der Reißfestigkeit der Fascienwunde bei erhöhtem Factor XIII-Spiegel gegenüber den Placebotieren gefunden werden. Dieser Befund war significant in allen Fällen, bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %, die in Versuchen dieser Art üblicherweise angewendet wird.

Dieses Ergebnis widerspricht den Beobachtungen von BIEL, BOHN,

RONNEBERGER und ZWISLER sowie von FLANDRE.

FLANDRE konnte bei experimentell gesetzten Hautwunden mit Substanzverlust bei Wistar-Ratten eine deutlich schnellere Wundheilung, sowohl bei lokaler, als auch bei intraperitonealer täglicher Gabe von Factor XIII-Konzentrat der Aktivität von 100 ml/kg erzeugen.

Die gleiche Beobachtung machte er bei vernähten Hautwunden am Rücken der Tiere.

Dies deckt sich mit Beobachtungen von BIEL et.al., die bei geklammerten Hautwunden am Meerschweinchen am 4. Tag einen signifikanten Zuwachs der Reißfestigkeit bei der Gabe von Factor XIII-Konzentrat der Aktivität von 60 ml fanden.

Diese zu unserem Experiment widersprüchlichen Beobachtungen könnten durch zwei Thesen erklärt werden:

- 1) Beim Kaninchen spielt der Factor XIII für die Fibrin-stabilisierung eine geringere Rolle, wichtiger sind andere Transglutaminasen. Dafür spräche:
 - a) Die Kaninchen unserer Serie, bei denen wir den Factor XIII-Gehalt im Blut bestimmten, hatten eine sehr geringe Aktivität präoperativ, die auch postoperativ bei den mit Factor XIII behandelten nicht gegenüber den der Placebos angestiegen war, was für einen schnellen Abbau spricht.
 - b) BOHN und SCHWICK beschreiben die Funktion von Transglutaminasen aus Kaninchenleber, die mit Factor XIII nicht identisch sind, aber ebenfalls Fibrin stabilisieren können.
- 2) Die Factor XIII-Konzentration war zu hoch (ca. 400 ml/kg Aktivität) und brachte die Tiere in eine Stresssituation, die die Wundheilung ungünstig beeinflusste.

Für diese These spricht die hohe Letalität der Tiere, die wir mit Factor XIII behandelten. In keinem vergleichbaren Versuch an unserer Klinik war die Letalität auch nur an-

nähernd so hoch (HELLER, KUNZ, SEITZ).

Die beschleunigte Wundheilung bei den Wunden mit Substanzverlust im Versuch FLANDRE's, die sich bei planimetrischer Messung zeigte, läßt sich mit der ganz anderen Art der sekundären Heilung von Wunden erklären. Bei der Sekundärheilung spielen dichteres Zusammentreten einzelner Teile des Fibrins, des Kollagens und anderer Eiweißkörper die entscheidende Rolle. Primär heilende Wunden schließen sich dagegen durch Zellneubildung (HEGEMANN). Bei der primären Wundheilung ist die Fibrinplatte zwischen den Wundflächen geringer und damit die Stabilisierung des Fibrins für die Festigkeit weniger bedeutend. Dies würde für unsere Beobachtungen sprechen. Dabei wäre zu bedenken, daß mit verbesserter Adaptation die Bedeutung dieses Factors auch geringer würde. Bei den Versuchen der Behring Werke traten in 11 % der Fälle Rupturen auf. Wir konnten in keinem Fall eine solche Beobachtung machen. Dies spräche für eine bessere Nahttechnik und damit für eine bessere Adaptation bei unseren Versuchen. Vielleicht führte die Verwendung der Metallklammern bei dem Versuch von BIEL et.al. zu einer größeren Bedeutung sekundärer Heilungsprozesse, da die Adaptation geringer war.

FLANDRE macht keine Angaben über etwaige Rupturen oder Wundheilungsstörungen bei seinen Experimenten.

RONNEBERGER teilte uns mit, daß bei dem Experiment der Behring Werke histologisch kein Unterschied zwischen den Factor XIII-Tieren und den Kontrollen zu sehen war. Dies könnte den Reißfestigkeitsuntersuchungen widersprechen.

Widersprüchlich sind auch die Beobachtungen FLANDRE und BIEL et.al. im Detail. BIEL et.al. konnten am dritten

Tag, an dem 50 % der Festigkeit erreicht waren (Meerschweinchen: Dauer der Wundheilung 5 Tage), noch keine Verstärkung der Reißfestigkeit bei den Factor XIII-Tieren feststellen, während FLANDRE gerade am Beginn der Wundheilung eine große Erhöhung der Festigkeit gegenüber den Kontrollen fand.

In unserer Arbeit erschien uns gerade die Anfangsphase wichtig, da bis zum 8. Tag der größte Anteil der Wundrupturen beim Menschen festzustellen ist (BURCKHARDT, THIES).

Mangelzustände:

Über die Bedeutung des Factor XIII für die Wundheilung wurde seit seiner Entdeckung durch LAKI und LORAND 1948 viel diskutiert. Seine Bedeutung als Mangelfactor bei aseptischen Wundheilungsstörungen ist umstritten. Unbestritten ist seine Bedeutung allerdings bei angeborenem Fehlen des Blutfactors XIII.

Eine solche hämorrhagische Diathese wurde erstmals von SHMERLING, JUNG und DUCKERT in 1960 beschrieben. Bei dem Patienten zeigte sich eine nicht heilende Stirnwunde, bei der anfangs trotz Druckverband die Blutung nicht gestillt werden konnte. Dies gelang erst mit Topostasin Pulver (Thrombin, Hoffmann-La Roche). Es bildete sich sehr lockeres Granulationsgewebe, das trotz wiederholter Ätzung keine Neigung zu Organisation und Epithelisation zeigte.

Alle die Gerinnung betreffenden Daten waren im Bereich der Norm, einzig das Thrombelastogramm zeigte eine schnelle Abnahme der Elastizität des Gerinnsels. Dies führte dazu, den Gehalt an fibrinstabilisierendem Factor im Blut zu überprüfen.

Nachdem die Abwesenheit des Factors nachgewiesen werden konnte, wurden 70 ml Vollblut transfundiert und damit der fibrinstabilisierende Factor-Gehalt auf ca. 2 - 3 % der

Norm gehoben. Es zeigte sich dabei, daß die Unlöslichkeit des Gerinnsels in Harnstoff, der Nachweis für den Factor XIII, noch 7 Tage lang geführt werden konnte. Später wurden bei 160 ml Transfusion 3 Molaren gezogen. Dabei traten trotz geringem Factor XIII-Gehaltes und trotz Schwierigkeiten bei der Extraktion keine Blutungskomplikationen auf. Anschließend trat eine normale Vernarbung ein.

IKKALA et.al. konnten bei einem ähnlichen Fall mit 200 ml Blut eine Factor XIII-Aktivität erzeugen, die etwa 20 Tage nachzuweisen war.

AMRIS und RANEK konnten bei einem weiteren Patienten mit fehlendem Factor XIII, unter Schutz von Plasmagaben, eine Adenotomie und eine Tonsillektomie komplikationslos durchführen. Sie postulierten, daß schon eine 1 %-ige Gabe von Plasma den Defekt korrigiert.

LOSOWSKY et.al. berichten von einer Laparatomie im Jahre 1947 bei einem 9-jährigen Jungen mit Factor XIII-Mangel, bei Verdacht auf eine akute Appendizitis, die mit Hilfe von Bluttransfusionen komplikationslos durchgeführt werden konnte.

OTTAVIANI und MANDELLI beschreiben bei zwei ähnlichen Fällen eine Substitutionstherapie mit 50 ml lyophilisiertem Plasma alle 19 Tage. Nach ihren Beobachtungen reicht eine Aktivität von 1 % der Norm aus, um die schweren Komplikationen, besonders Hirnblutungen nach Schädeltraumen zu verhindern.

FISHER et.al. konnten bei einer 30-jährigen Frau mit kongenitalem Factor XIII-Mangel eine Kaiserschnitt-Operation nach Transfusion von 600 ml Plasma vor und 1000 ml Blut während der Operation ohne Komplikation ausführen. Die Vernarbung der Wunde war normal. Während der Schwangerschaft wurden 10-tägig 300 ml Plasma transfundiert. Dadurch konnte die Neigung zu spontanen Aborten, die sich in diesem Fall 12 mal gezeigt hatte, verhindert werden. Sharon FISHER führt diese Komplikationen auf kleine Blutungen zurück, die bei normalem

Wachstum der Plazenta immer auftreten und in diesem Fall zu den erwähnten Komplikationen führten.

In all diesen Fällen zeigt sich, daß bei Fehlen von Factor XIII schon bei Erhöhung auf geringe Aktivitäten von 1 % der Norm die schweren Komplikationen, vor allem Hirnblutungen nach Schädeltraumen, verhindert werden können. Therapeutisch günstig ist dabei das blutungs-freie Intervall von 24 - 28 Std., das posttraumatisch eintritt. So konnten Hirnblutungen bei einem Patienten mit Factor XIII-Mangel nach Gabe von 4 ml lyophilisiertem Konzentrat (Behring Werke AG, Marburg / L.) verhindert werden. Das Präparat wurde 18 Stunden nachdem Trauma gegeben und erhöhte den fibrinstabilisierenden Factor von 0 auf 18 % der Norm (TROBISCH und EGBRING).

Das Factor XIII-Mangel-Thrombelastogramm, bei dem eine deutlich geringere Elastizität des Gerinnsels vor der Gabe des Konzentrates zu beobachten war, konnte nahezu auf Normalwerte gebracht werden. Die Halbwertszeit des Factors wurde mit 70 Std. bestimmt (TROBISCH und EGBRING).

Es scheint also ein Factor XIII-Mangel bis 10 % der Norm noch keine pathologische Wundheilung auch nach Operationen hervorzurufen. Dies deckt sich auch mit in vitro Experimenten, die im folgenden beschrieben werden sollen.

BECK et.al. konnten feststellen, daß Fibroblastenkulturen im Plasma von Patienten mit kongenitalem Factor XIII-Mangel sowohl qualitativ wie quantitativ ein geringeres Wachstum zeigten. Es waren große "lytische" Bezirke zu beobachten, und die Fibrillen waren ungeordnet. Außerdem wurden sie nach einiger Zeit nekrotisch. BECK et.al. führten das Wachstum der Normalkulturen auf die Entstehung einer Spannung zwischen den Mutterkulturen (Herz) und den Fibroblasten zurück, die durch die Gerinnung hervorgerufen wird. Diese Spannung

übt einen Wachstumsreiz auf die Fibroblasten aus und ist die Garantie für ein geordnetes Wachstum.

Durch Mischung von Patienten- und Normalplasma konnte bei 10 %-iger Konzentration von Normalplasma eine signifikante Verbesserung gezeigt werden. Bei 50 % Normalplasma zeigte sich ein normales Wachstum.

Durch Zugabe von gereinigtem fibrinstabilisierendem Factor konnte bewiesen werden, daß die Unterschiede im Wachstum nur von dem Mangel an Factor XIII ausgingen.

Eine Funktion des fibrinstabilisierenden Factors bei der Kollagenbildung wurde verneint, da die Fibrillen im Milieu ohne Factor XIII sich ebenfalls wie Kollagen verhielten.

IKKALA untersuchte die Thrombelastographiewerte von Plasma zweier Patienten in Abhängigkeit von der Factor XIII-Konzentration. Danach erreichte das TEG schon bei 70 - 80 % den Höchstwert. Der steilste Anstieg lag zwischen 0 und 20 %, wobei bei 20 % schon mehr als 50 % des Höchstwertes erreicht wurden.

Erworbene Factor XIII-Mangelzustände:

Nach THIES gibt es 6 Hautursachen für die Platzbauchentstehung:

- 1) Operationstechnik;
- 2) Grundkrankheiten, z.B. Karzinom, Leberschaden;
- 3) Gewebsatonie infolge vegetativer Gesamtschaltung, hormoneller und vasomotorischen Störungen, Entzündungshemmung, Vitamin C-Mangel;
- 4) Eiweißblutbild;
- 5) Medikamente
Cortison, ACTH, Antibiotica, Phenothiazine, Curare;
- 6) Allg. Faktoren
Alter, Geschlecht, Jahreszeit.

In seinem 1967 veröffentlichten Artikel "Neue Erkenntnisse zur Pathogenese und Prophylaxe des Platzbauches" konnte er

bei 16 an der Chirurgischen Universitätsklinik Hamburg beobachteten Platzbäuchen einen starken Factor XIII-Mangel feststellen.

Im Durchschnitt lag die Zahl der Platzbäuche von 1950 - 1965 bei 1 %, wobei der nahezu konstante Anstieg von 0,4 % in 1950 auf 2,9 % 1965 auffällt. Zweifellos kann dieser Anstieg nicht mit dem Factor XIII zusammenhängen.

BURCKHARDT beobachtete an der Chirurgischen Universitätsklinik Göttingen einen Anstieg der Dehissenzen von 0,6 % 1951 auf 2,3 % 1966. Er stellte dabei einen significant häufigeren Anteil von Wundrupturen bei malignen und perforierten Baucherkrankungen fest. Dabei stieg der Anteil der Karzinomoperationen in Bezug auf die Gesamtzahl der Operation von 9 % bis 1956 auf 18 % in 1966. Außerdem zeigte sich, daß ein Anstieg der Rupturen bei Patienten mit Antibiotikaprophylaxe sichtbar war. Diese beiden Gründe sind nach seiner Ansicht hauptsächlich für den beobachteten Anstieg verantwortlich.

GIERHAKE et.al. zeigten bei einem Krankengut von 140 Operierten eine signifikante Zunahme der Wundheilungsstörungen bei niedrigerem Factor XIII. Präoperativ konnte keine Disposition getroffen werden. Es zeigte sich aber auch, daß der Factor XIII-Gehalt deutlich geringer war bei bedingt aseptischen Operationen (Eröffnung bakterieller Hohlräume). Außerdem lag bei 4 von 6 Patienten, die postoperativ weniger als 30 % der Norm an Factor XIII im Blut hatten, eine Grundkrankheit mit Auswirkung auf das Gerinnungssystem vor (Leberzirrhose, Verschlußikterus mit Leberzellverfettung, rezidivierende Teerstühle bei Magenkarzinom, starker Blutverlust nach multiplen offenen Frakturen).

Nach längeren Operationen konnte ebenfalls ein starker Factor XIII-Abfall beobachtet werden.

HOSENFELD et.al. stellten einen regelmäßigen Abfall des Factor XIII postoperativ fest, konnten aber keinen eindeu-

tigen Zusammenhang zwischen dieser Tatsache und Veränderungen der Fibrinogenwerte, der Thrombocytenzahl und der Gerinnungsbildungsfähigkeit mit dem TEG feststellen. Der Abfall wurde auf einen Verbrauch bei der Hämostase und Wundheilung zurückgeführt. Außerdem stellte er die Abhängigkeit von der Operationsdauer fest.

JEHMLICH et.al. konnten zwar bei Factor XIII-Mangel eine häufigere Dehiszenz beobachten, schließen aber therapeutische Konsequenzen aus, da die präoperative Bestimmung keine Rückschlüsse erlaubt und der Factor XIII nicht allein für die Hämostase und die Wundheilung entscheidend ist.

CASSAU et.al. stellten fest, daß das Absinken des FSF auf pathologische Werte nur dann zu einer Wunddehiszenz prädisponiert, wenn körpereigene Kompensation durch Hyperreaktion der Fibrinbildung und reduzierte Fibrinolyse fehlt. Prophylaktisch wurde die Anwendung von Actihämyl^R bei diesen Patienten empfohlen.

MATZANDER konnte bei Meerschweinchen mit experimentell gesetzten Wunden bei akuten und chronischen Leberschäden, die mit Tetrachlorkohlenstoff verursacht wurden, eine Verminderung der Reißfestigkeit feststellen. Mit Fibrinimplantationen konnte die Reißfestigkeit gesteigert werden, und zwar stärker bei den Tieren ohne Leberschaden. Damit konnte Fibrinmangel als ursächlicher Faktor ausgeschlossen werden. Er vermutete eine komplexe Stoffwechselstörung als Ursache für die verminderte Reißfestigkeit bei den Tieren mit Leberschaden.

Nach diesen Beobachtungen kann man also folgendes feststellen:

- 1) Der Factor XIII der Blutgerinnung ist für einen normalen Verlauf der Wundheilung von größter Bedeutung. Es sind allerdings, wenn keine anderen Störungen vorliegen, schon geringe Aktivitäten von ca. 10 % der Norm in der Lage,

einen ungestörten Verlauf zu garantieren. Dies zeigt sich bei Patienten mit kongenitalem Factor XIII-Mangel, bei denen der Faktor substituiert wurde.

- 2) Erworbene Factor XIII-Mängel sind postoperativ immer zu beobachten.
- 3) Starke postoperative Abfälle zeigen sich nach Operationen
 - a) bei Grundleiden, die das Gerinnungssystem beeinflussen, insbesondere bei Leberschäden, da der Factor XIII wahrscheinlich in der Leber synthetisiert wird (ALAMI);
 - b) bei septischen und bedingt aseptischen Operationen;
 - c) bei zeitlich lange andauernden Operationen.
- 4) Erworbene Factor XIII-Mängel, mit Abfall bis zu 10 % der Norm, stellen allein kein Indiz für eine mögliche Wundheilungsstörung dar.
- 5) Wunddehiszenzen treten zum größten Teil in der ersten Woche nach der Operation auf, zu einem Zeitpunkt also, an dem die Naht der eigentlich entscheidende Faktor für die Haltbarkeit ist. Somit kommt der Operationstechnik größte Bedeutung für die Dehiszenzprophylaxe zu.
- 6) Erhöhung des Factor XIII-Gehaltes über Normwerte hinaus zeigte beim Kaninchen keine beschleunigte Reißfestigkeit einer Fascienwunde.

Schlußfolgerungen:

Somit erscheint erworbener Factor XIII-Mangel nach Operationen auf keinen Fall alleiniger Faktor für eine Wundheilungsstörung zu sein. Factor XIII-Mangel scheint nur das Symptom für eine viel breitere Störung, oftmals auch für eine Krankheit, die seinen Abfall bedingt, zu sein. Therapeutisch ist somit Faktor XIII-Gabe nur bei Fehlen des Faktors eindeutig zu bejahen.

In allen anderen Fällen ist eine alleinige Substitution von Factor XIII zumindest von fraglichem Wert.

Die Empfehlung für eine generelle Substitution von Faktor XIII bei Operationen, um eine beschleunigte Wundheilung bei Fascienwunden zu erreichen, ist aufgrund unserer Ergebnisse nicht zu unterstützen.

V. Zusammenfassung

1. Das Reißgewicht von experimentell gesetzten abdominalen Fascienwunden wurde bei Kaninchen mit erhöhtem Factor XIII-Spiegel und bei Albumin-Kontrollen im Doppelblindversuch bestimmt.
2. Am 6. und 8. Tag nach der Operation wurde die Fascienwunde, nach Entfernen der Fäden, im Tensiometer auf ihre Reißfestigkeit untersucht. Die statistische Auswertung ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen mit Factor XIII behandelten - und Kontrolltieren.
3. Vom 6. auf den 8. Tag stieg die Reißfestigkeit im Mittel um über 100 %.
4. Die Letalität der Tiere mit erhöhtem Factor XIII-Spiegel lag erheblich über der der Kontrolltiere.

VI. Literaturverzeichnis

1. Alami, S.Y., I.W. Hampton und R.J. Speer
Fibrin Stabilizing Factor (Factor XIII)
Am.J. Med. 44, 1, 1968
2. Amris, C.J. und L. Ranek
A Case of Fibrin Stabilizing Factor (FSF) Deficiency
Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) 14, 332, 1965
3. Beck, E., F. Duckert und M. Ernst
The Influence of Fibrin Stabilizing Factor on the
Growth of Fibroblasts in vitro and Wound Healing
Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) 6, 485, 1961
4. Beck, E., F. Duckert, A. Vogel, M. Ernst
Der Einfluß des fibrinstabilisierenden Factors (FSF)
auf Funktion und Morphologie von Fibroblasten in vitro
Z. Zellforschung 57, 327 - 346, 1962
5. Biel, H., H. Bohn, H. Ronneberger, O. Zwisler
Beschleunigung der Wundheilung durch Factor XIII
der Blutgerinnung
Arzneimittel-Forschung 21, 1429 - 1430, 1971
6. Bohn, H.
Isolierung und Charakterisierung des fibrinstabili-
sierenden Factors aus menschlichen Thrombozyten
Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) 23, 455, 1970
7. Bohn, H.
Immunochemical Studies on the Fibrin Stabilizing
Factors from human Plasma and Platelets
Blut XXII, 237 - 243, 1971

8. Bohn, H. und H.G. Schwick
Isolierung und Charakterisierung eines fibrinstabilisierenden Factors aus menschlichen Plazenten
Arzneimittel-Forschung 21, 1432 - 1439, 1971
9. Bohn, H., H. Haupt und Th. Kranz
Die molekulare Struktur der fibrinstabilisierenden Factoren des Menschen
Blut XXV, 235 - 248, 1972
10. Burkhardt, K.
Die Wunddehiszenz nach Laparotomien
Bruns Beitr. Kl. Chir. 216, 633 - 639, 1968
11. Cassau, D., R. Siewert und W. Osten
Fibrinstabilisierung und Fibrinolyse bei der vollständigen Wundruptur
Zbl. Chirurgie 93, 1815, 1968
12. Cassau, D., R. Siewert und W. Osten
Fibrinstabilisierung und Fibrinolyse bei der vollständigen Wunddehiszenz
Der Chirurg 40, 76 - 80, 1969
13. Duckert, F., E. Jung und D.H. Shmerling
A Hitherto Undescribed Congenital Haemorrhagic Diathesis Probably Due to Fibrin Stabilizing Factor Deficiency
Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) 5, 179, 1960
14. Eckhardt, B., A. Jehmlich und L. Nitzsche
Der Wert der präoperativen Bestimmung des Factor XIII für die postoperativ auftretenden Wunddehiszenzen nach Laparotomien
Zbl. Chir. 95, 433 - 436, 1970
15. Flandre -Veröffentlichung in Vorbereitung-

16. Fisher, S., M. Rikover und S. Naor
Factor 13 Deficiency with Severe Haemorrhagic Diathesis
Blood 28, 34, 1966
17. Gierhake, F.W., W. Volkmann, W. Becker, H. Schwarz
und H.G. Schwick
Factor XIII-Konzentration und Wundheilung
Dtsch. med. Wschr. 95, 1472 - 1475, 1970
18. Hegemann, G.
Experimentelle Studie über die Bedeutung und die
Ursachen der Wundkontraktion bei der Wundheilung
Bruns Beitr. Kl. Chir. 180, 229, 1950
19. Heller, E.J.
Vergleichende Reißfestigkeitsuntersuchungen bei Haut-
wunden mit und ohne Nahtmaterial
Inaugural-Dissertation 1972
20. Hosenfeld, D. und N. Kaiser
Das Verhalten des Factor XIII nach Operationen
1. Mitteilung
Med. Welt 1969, 465 - 470, Heft 6
21. Hosenfeld, D., E. Dünneberger und N. Kaiser
Das Verhalten des Factors XIII nach Operationen
2. Mitteilung
Med. Welt 1969, 1170 - 1173, Heft 20
22. Ikkala, E.
Klinische Aspekte zum Factor XIII-Defekt
Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) 28, 13, 1968
23. Ikkala, E. und R. Nevanlinna
Congenital Deficiency of Fibrin Stabilizing Factor
Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) 7, 567 - 571, 1962

24. Jehmlich A., B. Eckhardt und L. Nitzsche
Postoperative Wundheilungsstörungen im Zusammenhang
mit Mangel an Factor XIII
Zbl. Chir. 95, 1582 - 1584, 1970
25. Kunz, H. -Dissertation in Vorbereitung-
26. Laki, K. und L. Lorand
On the Solubility of Fibrin Clots
Science 108, 280, 1948
27. Levenson, S.M., Gever, Crowley, Oates, Berard, Rosen
The Healing of rat skin wounds
Am. Surg. 17, 293, 1951
28. Lindner, F.
Biochemie und Morphologie der Wundheilung
Medizinische Mitteilung der Fa. B. Braun, Melsungen,
Bd. 47, Heft 117, 9 - 57, 1973
29. Losowsky, M.S., R. Hall und W. Goldie
Congenital Deficiency of Fibrin Stabilizing Factor
Lancet II, 156, 1965
30. Lüscher, E.F.
Ein fibrinstabilisierender Factor aus Thrombocyten
Schweiz. med. Wschr. 87, 1220 - 1221, 1957
31. Mammen, E.F.
Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin
Hdb. d. exp. Pharmakologie, Bd. XXVII
32. Matzander, U.
Parenchymatöser Leberschaden als Ursache von Wund-
dehissenzen nach Laparotomien
Langenbecks Archiv 302, 743 - 754, 1963

33. Ottaviani, P. und F. Mandelli
Two cases of haemorrhagic disease arising from
fibrin stabilizing factor deficiency
Hämostase 1966, VI, 317 - 324
34. Rhein-Schneider
Physiologie des Menschen
15. Auflage 1966 S. 6 Springer Verlag
35. Ronneberger, H.
Mitteilung vom 7.8.1973
36. Schwick, H.G., H. Bohn, H. Haupt, M. Klockow
Darstellung und Immunologische Eigenschaften von
Factor XIII
Proticles of the Biological Fluids Vol 15, 1967
37. Seidel, W.
Die Gliederung von Dissertation und wissenschaft-
lichen Arbeiten
Münch. Med. Wschr. 44, 2244 - 2247, 1960
38. Seitz, W. -Dissertation in Vorbereitung-
39. Shmerling, D.H., E. Jung und F. Duckert
Eine neue familiäre Koagulopathie infolge Mangels
an fibrinstabilisierendem Factor
Helv. paediat. Acta 15, 471 - 478, 1960
40. Shmerling, D.H., E. Jung und F. Duckert
Eine neue familiäre Koagulopathie infolge Mangels
an fibrinstabilisierendem Factor
Schw. Med. Wschr. 91, 1138 - 1140, 1961
41. Spelsberg, F., H. Sixt und I. Postenrieder
Die Wundheilung und ihre Beurteilung
Med. Welt, 20, 757 - 760, 1969

42. Thies, H.A., H. Busch, G. Koch, R. Wendebourg
Neue Erkenntnisse über die Pathogenese und Prophylaxe
des Platzbauches
Langenbecks Archiv 316, 958 - 959, 1966
43. Thies, H.A., H. Busch, G. Koch, R. Wendebourg
Neue Erkenntnisse über die Pathogenese und Prophylaxe
des Platzbauches
Med. Welt 6, 326 - 329, 1967
44. Trobisch, H., H. Bohn, R. Egbring
Factor XIII: Biochemie und Pathophysiologie
Die gelben Hefte 4, 165 - 168, 1972
45. Trobisch, H. und R. Egbring
Substitution mit einem neuen Factor XIII-Konzentrat
bei kongenitalem Factor XIII-Mangel
Dtsch. med. Wschr. 97, 449 - 502, 1972

L e b e n s l a u f

Name und Anschrift: Robert S c h ä f e r
6411 Pilgerzell
Wilhelmgasse 3

Geburtsdatum und -ort: 27. Juli 1949
zu Pilgerzell

Eltern: Hermann S c h ä f e r
-Techn.Reg.Oamtsrat i.R.-
Gretel S c h ä f e r
geb. Werthmüller
6411 Pilgerzell
Wilhelmgasse 3

Schulbesuch: 1. Volksschule (Pilgerzell)
Ostern 1956 - Ostern 1960

2. Höhere Schule
Ostern 1960 - Herbst 1964
Freiherr-v.-Stein-
Gymnasium, Fulda
Herbst 1964 - Sommer 1968
(Abitur am 10.6.1968)
Max-v.-Laue-
Gymnasium, Koblenz

Ableistung der Wehrpflicht: Freiwillige Dienstzeit
im Bundesgrenzschutz
vom 1.7.1968 bis 13.4.1969

Studium: Beginn im Sommersemester 1969
- Zahnheilkunde -
Naturwissenschaftliche Vor-
prüfung am 24.3.1970
Zahnärztliche Vorprüfung
am 4.10.1971
Staatsexamen im Frühjahr 1974

Dissertation: Seit Frühjahr 1972 Arbeit an
einem von Herrn Oberarzt
Prof. Dr. Seidel vergebenen
Thema

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren:

Aurich, Braasch, Dimroth, Fridrich, Golenhofen, Hamelmann,
Hensel, Hering, Heuser, Hildebrandt, Hort, Janke, Karlson,
Koch, Koecke, Koransky, Martini, Petry, Rohen, Schmid,
Schmitt, Schmitz-Moormann, Schnell, Seidel, Struck, Walcher.

Am Schluß möchte ich Herrn Prof. Dr. med. W. Seidel für
die Überlassung des Themas sowie seine Unterstützung bei
der Ausführung dieser Arbeit herzlich danken.

Seinem Assistentsarzt, Herrn Dr. med. R. Tauber, danke
ich für seine große Hilfe beim experimentellen Teil der
Arbeit.

Für die histologischen Untersuchungen dieser Arbeit bin
ich Herrn Dr. med. J. Reimann zu großem Dank verpflichtet.

